Aus der Frauenklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. Roemer

Das Verhalten der Oxytocinase während der Schwangerschaft

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
HELGA EPPLE, geb. Schniz
aus Weinsberg

7230

1962

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549606_0046

Aus der Frauenklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. Roemer

Das Verhalten der Oxytocinase während der Schwangerschaft

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
HELGA EPPLE, geb. Schniz
aus Weinsberg

1962

Dekan: Professor Dr.K.Brecht
1.Berichterstatter: Professor Dr.F.K.Beller
Professor Dr.H.Roemer
2.Berichterstatter: Professor Dr.F.Lembeck

Fotodruck PRÄZIS · Tübingen

Meinem verehrten Doktorvater,

Herrn Oberarzt Dozent Dr. F. K. B e l l e r , meinen aufrichtigen Dank für die Überlassung des Themas und seine wertvolle Mithilfe an dieser Dissertation. Danken möchte ich ferner Herrn Professor Dr. R o e m e r für die großzügige Überlassung des Arbeitsplatzes im pharmakologischen Labor der Universitäts-Frauenklinik und der zur Erarbeitung der experimentellen Grundlagen notwendigen sachlichen Mittel sowie Herrn Oberstudienrat Dr. ing. F r a n k e für seine Beratung in den aufgetretenen mathematischen Fragen.

Inhaltsverzeichnis.

		Seite
I.	Methode	1
	a) Serum - Serum - Methode	2
	b) Plasma - Plasma - Methode	3
II.	Klinischer Teil	6
	1. Frühschwangerschaft	6
	2. Oxytocinasespiegel während der Schwangerschaft	8
	3. Oxytocinasespiegel im Wochenbett	12
III.	Theoretischer Teil	15
	1. Latenzzeit in Beziehung zur Halbwertszeit	18
	2. Oxytocinabbau in Funktion zur Substratmenge	22
	3. Pharmakologischer Vergleich Syntocinon - Valyloxytocin	24
	4. Änderung des Oxytocinabbaus nach verschiedenen Präinkubationszeiten	26
IV.	Diskussion	28
V.	Zusammenfassung	32
VI.	Literaturverzeichnis	33

Im Serum schwangerer Frauen findet sich ein Ferment bzw. ein Fermentsystem, welches das Oxytocinmolekül zu spalten in der Lage ist. Dies ist seit dem Jahre 1932 bekannt, als F e k e t e beobachtete, daß Hypophysin von Schwangerenseren abgebaut wird. Er fand, daß die Abbaukapazität der Seren proportional dem Alter der Schwangerschaft ansteigt (5). 1941 bewiesen W e r l e und H e v e l k e den fermentativen Charakter des Oxytocinabbaus und nannten das dafür verantwortliche Ferment Oxytocinase (18).

Das Verhalten des Fermentspiegels während der Schwangerschaft zu untersuchen, war die Aufgabe vorliegender Arbeit.

I. M e t h o d e

Das Ferment ist bis jetzt nicht chemisch isoliert und daher nur indirekt bestimmbar. Zum indirekten Fermentnachweis verwandten wir eine biologische Methode. Wir inkubierten Ferment (Schwangerenserum) mit einer bekannten Hormonmenge verschieden lang bei 37° C, unterbrachen die Reaktion in der Kälte (- 2° C) und bestimmten die verbliebene Hormonmenge am Rattenuterus. Als Maß für die in einem Serum vorhandene Fermentaktivität benutzten wir die von P a g e (12) angegebene Halbwertszeit, das ist die Zeit, in der die ursprünglich vorhandene Hormonmenge zur Hälfte abgebaut ist. Bestimmt man die Werte eines Serums bei verschieden langer Inkubation, so ergeben diese im doppeltlogarithmischen System eine Gerade (Ordinate: Hormonmenge in IE, Abszisse : Inkubationszeit in Minuten). Daraus läßt sich die Halbwertszeit leicht interpolieren. Die Gerade ist gleichzeitig Maßstab für die Genauigkeit des Versuches, sie läßt erkennen, daß der Abbau den Gesetzen einer Expotentialfunktion folgt, zumindest in einem bestimmten Bereich.

a) Serum - Serum - Methode

Die Bestimmung der nach Inkubation verbliebenen Hormonmenge erfolgte nach der von F. K. B e l l e r und U. G ö b e l s m a n n (1) beschriebenen Methode im biologischen Test am isolierten Rattenuterus. Die Uteri wurden entsprechend den Angaben von B a r k h a n nur im Oestrusstadium verwandt. Nach schonender Präparation wurden sie im modifizierten Magnus-Kehrer-Apparat bei 30° C isotonisch suspendiert; als Nährlösung diente eine Lock'sche Lösung, die wegen der geringen Ca'' - Ionenkonzentration und des Fehlens von Mg"-Ionen die Spontanmotilität der Organe stark herabsetzt. Das Gesetz, daß die Kontraktionshöhen dem Logarithmus der Hormondosen proportional sind, ermöglicht die exakte rechnerische Auswertung des Testes nach der von H o l t o n angegebenen Formel (8). Diese Methode ist schon aus statistischen Gründen der von W e r l e und S e m m angewandten Auswertungsmethode überlegen (19).

Die Anwendung der Holton'schen Formel setzt voraus, daß Standard- und Testlösung sich lediglich in der Oxytocinasekonzentration unterscheiden. Diese Vorbedingung wurde durch Zusatz von Serum zur Standardlösung erreicht. Die Fehlerbreite konnte dadurch im Vergleich zu allen anderen bekannt gewordenen Methoden bedeutend herabgesetzt werden.

Um die Gerade zu erhalten, testeten wir mindestens drei verschieden lang inkubierte Ansätze gegen eine Standardlösung aus. (Die Gerade ist durch zwei Werte bestimmt, der dritte dient der Kontrolle.)

Substanzen:

1. Serum: 10 ccm Blut werden mit einer konuslosen Kanüle aus der Cubitalvene entnommen und in einem gewöhnlichen Reagenzglas aufgefangen. Unmittelbar nach Entnahme bleibt das Blut 50 Minuten bei 37° C stehen, dann wird 10 Minuten bei 5 000 Umdrehungen zentrifugiert, das Serum abgehebert und sofort inkubiert.

2. Oxytocin: Syntocinon (0,5 ml - 5 IE), OTS 68 (unsere Standardisierung: Doppelbestimmung 1 ml OTS 68 + 9.9 ml physiologische Kochsalzlösung gegen 1 IE internationaler Standard ad 10 ml physiologische Kochsalzlösung angetestet. Ergebnis: 0,5 ml OTS 68 = 3,5 IE)

3. Physiologische Kochsalzlösung.
Testlösung:

0,5 ml Serum von 37° C + 2 IE Oxytocin von 37° C werden bei 37° C die vorher festgelegte Zeit inkubiert. Die Reaktion wird mit 12 ml physiologischer Kochsalzlösung von - 2° C unterbrochen und der Ansatz bis zur Austestung auf dieser Temperatur gehalten.

Standardlösung:
0,5 ml Serum + 1 IE Oxytocin + 12 ml physiologischer Kochsalzlösung. Um eine Reaktion zu verhindern, werden alle drei Substanzen auf - 2° C vorgekühlt.

b) Plasma - Plasma - Methode

In Abänderung der oben beschriebenen Serum - Serum - Methode arbeiteten wir nach einer Plasma - Plasma - Methode.
Blut wird im Strahl mit konusloser V_2A-Kanüle aus der Cubitalvene entnommen und mit einem silikonierten Reagenzglas, in dem sich Citrat (1 : 10) befindet, aufgefangen. (Durch die Abnahmetechnik und das Zentrifugieren in silikonierten Gefäßen wird ein thrombozytenarmes Plasma gewonnen, ohne daß es zuvor zu einem nennenswerten Thrombozytenzerfall und einem damit verbundenen Freiwerden von Serotonin kommt. Der "Serotoninfehler" wird jedoch bereits durch den Zusatz von Plasma zum Standard ausgeschaltet (6). Das thrombozytenschonende Arbeiten bedeutet lediglich eine

doppelte Sicherung). Das Citratblut wird unmittelbar nach Abnahme 10 Minuten bei 5 000 Umdrehungen zentrifugiert; das Plasma wird abgehebert und nach einstündiger Präinkubation bei 37° C (einschließlich Zentrifugationsdauer) inkubiert wie oben; die Reaktion wird mit 5 ml physiologischer Kochsalzlösung von-2° C unterbrochen, das Eiweiß im Wasserbad bei 100° C gefällt und schließlich werden noch 7 ml physiologische Kochsalzlösung zupipetiert. Das Ansetzen der Standardlösung erfolgt analog.
Daß beide Methoden zu den gleichen Ergebnissen führen, beweist folgende Doppelbestimmung:

Inkubationszeit bei Plasma und Serum gleich.

nach Inkub. im Plasma verblieb. Hormonmenge in IE	nach Inkub. im Serum verblieb. Hormonmenge in IE	positive Differenz	negative Differenz
0,78	0,73	0,05	
1,16	1,12	0,04	
1,76	1,89		0,13
1,09	1,11		0,02
1,62	1,58	0,04	
1,12	1,15		0,03
1,01	0,94	0,07	
1,15	1,18		0,03
1,36	1,31	0,05	
		0,25:5 = 0,05	0,21:4 (± 2,5%)

Die ursprünglich vorhandene Hormonmenge war 2 IE.

Mittlerer Fehler: ± 2,5 %
Größter Fehler: 6,5 %

Die Fehlerprozente liegen in der von G ö b e l s m a n n (6) angegebenen und der Methode entsprechenden Fehler-

breite. Der Ausdruck "Serumoxytocinase" ist damit hinfällig geworden.

Die Vorteile der Plasma - P l a s m a - Methode gegenüber der Serum - Serum - Methode liegen auf der Hand: Bei der Serum - Serum - Methode ist es erforderlich, die Ansätze mit erheblichem technischem Aufwand ständig auf der Temperatur von - 2° C zu halten.

Die Plasma - Plasma - Methode bedarf eines derartigen Aufwands selbst bei tagelanger Aufbewahrung der Ansätze nicht, weil bei ihr durch Denaturierung des entsprechenden Fermentsystems ein weiterer Oxytocinabbau verhindert wird. Diese Tatsache wurde durch Doppelbestimmungen bestätigt. Aus verschiedenen Veröffentlichungen in neuerer Zeit geht hervor, daß auch andere Autoren keinen Unterschied zwischen Serum und Plasma fanden. (C a l d e i r o s).

II. K l i n i s c h e r T e i l

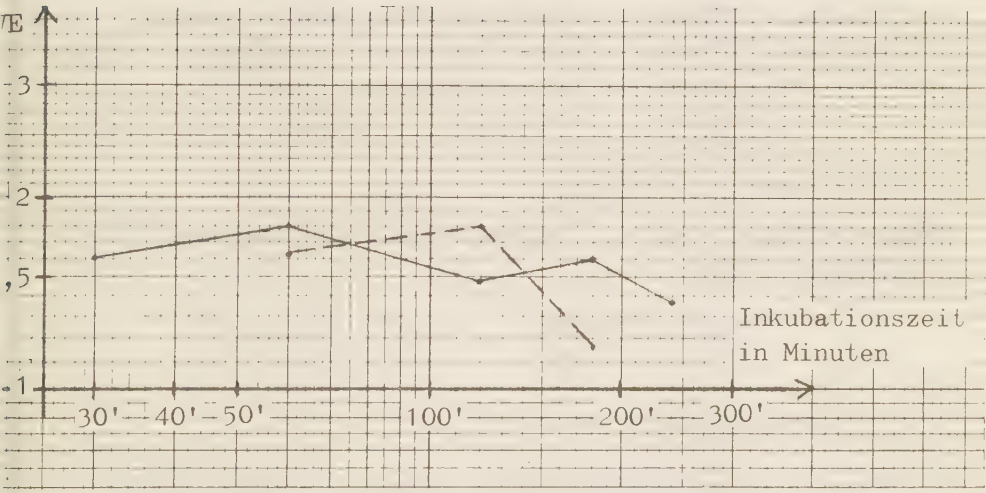
Es herrscht zwischen den Autoren, die sich mit dem Problem befaßt haben, Übereinstimmung, daß der Oxytocinasespiegel zu Beginn der Schwangerschaft ansteigt (3, 4, 5, 9, 11, 12, 14). Im Blut von gesunden Nichtschwangeren und gesunden Männern wird dagegen keine nennenswerte Aktivität festgestellt. Die hiervon abweichenden Angaben von M ü l l e r - H a r t b u r g (11) werden später diskutiert. Alle Untersucher aber (mit Ausnahme von D i c k e r und W h y l e y (4))finden einen kontinuierlichen Anstieg der Oxytocinasekonzentration - Maximum unter der Geburt - post. partum rasche Rückkehr zur Norm.

1. Frühschwangerschaft.

Der Nachweis der Fermentaktivität ist schon kurz nach der Implantation möglich (6, 12). Als Maß der Fermentaktivität benutzte man bisher die nach 4 - bzw. 5-stündiger Inkubation abgebaute Oxytocinmenge in % der dem Ansatz zugegebenen Menge Oxytocin. Um die Oxytocinasekonzentration in Beziehung zum Alter der Gravidität setzen zu können, müßte während der ganzen Schwangerschaft dieselbe Inkubationszeit beibehalten werden. Dies ist jedoch wegen dem langsamen Reaktionsablauf zu Beginn der Schwangerschaft einerseits und dem raschen Reaktionsablauf gegen Ende der Tragzeit andererseits aus technischen Gründen unmöglich. Unser Versuch, die Halbwertszeit als Einheit zu benutzen, scheiterte an der Tatsache, daß die Werte in der Frühschwangerschaft keine Gerade im doppeltlogarithmischen System ergaben.

Beispiel:

	Inkubationszeit in Minuten	Resthormonmenge in IE
12/13. Woche	30	1,59
	60	1,82
	120	1,49
	180	1,62
	240	1,38
14. Woche	60	1,63
	120	1,80
	180	1,18



(———) 12/13. Woche; (– – – –) 14. Woche.

Die Klärung der Frage, ob es sich hierbei lediglich um eine Erhöhung der Fehlerbreite auf Grund der langen Inkubationszeit oder ob es sich tatsächlich um fermentkinetisch anders gelagerte Vorgänge handelt wiebei älteren Schwangerschaften, muß späteren Untersuchungen überlassen bleiben.

2. Oxytocinasespiegel während der Schwangerschaft.

Wir untersuchten 30 Schwangere. 28 waren klinisch gesund, eine Frau hatte eine Hypertonie 170/90, Plazenta stark infaziert (23); die zweite Frau kam mit chron. Nephritis-Präeklampsie, sie wurde durch sectio entbunden (20). Ein Teil der Frauen wurde mehrmals kontrolliert. Im allgemeinen sind die Angaben der Frauen über die Dauer der Schwangerschaft bzw. den 1. Tag der letzten Periode nicht zuverlässig, und auch die Naegelesche Regel gilt nur in einer gewissen Variationsbreite. Wir verwandten daher erstmals ein anderes Verfahren und benutzten als Stichtag den Partus; von ihm aus rechneten wir zurück. Dieses Verfahren dürfte wesentlich genauer sein; denn bei genauer Bestimmung der Tragzeit ist die Schwankungsbreite relativ gering (K n a u s, K n ö r r). Die Fehlerbreite muß also geringer sein als bei Verwendung der Naegeleschen Regel.

Erläuterungen zu Tabelle 3:

U/page = Page-Einheiten, berechnet nach der von ihm (12) angegebenen Formel:

$$K = \frac{0{,}693}{T/2} \times 100$$

T/2 = Halbwertszeit in Minuten.

Wegen der großen Streubreite wurden die Werte im halbblogarithmischen System dargestellt.

Nr.	Para	Tage prä partum	Präinkubat. 1 h T/2 Min.	U/Page	Geburtsdauer Stund. Min-	Med.
1.)	I	125	70	0,99	12,04	-
2.)	I	120	15	4,6	22,50	3 IE
3.)	II	65	36	1,9	7,05	-
4.)	I	65	19	3,6	18,28	-
		49	9	7,7		
5.)	III	57	23,3	2,9	sectio caesaria!	
		31	4,0	17,3		
6.)	I	52	5	13,8	12,50	3 IE
		7	9	7,7		
7.)	I	49	2	34,6	-	-
		11	8,3	8,1		
8.)	III	49 (32)	9,5	7,2	intrauter. Fruchttod 33.Wo. Rh - Unvertr.?	
9.)	I	42	7,2	9,5	28,06	4 IE
10.)	III	37	24	2,9	4,45	-
		14	24	2,9		
11.)	III	31	6,3	10,5	2,36	-
12.)	I	27	14	5	10,29	-
13.)	I	27	2,5	24,8	3,08	-
14.)	III	24	20	3,5	4,44	3 IE
15.)	I	24	4,5	15,4	12,57	3 IE Gemini!
16.)	II	21	4,5	15,4	10,23	tiefer Querst.
		8	10	6,9		Forzeps!
17.)	I	20	4,4	15,4	?	
18.)	I	20	6	11,6	3,25	-
19.)	I	7	4	17,3	25,58	3 IE
20.)	I	10	10,3	6,6	7,07	-
21.)	II	9	9	7,7	sectio caesaria	
22.)	I	3	7	9,9		?
23.)	I	3	14	5	4,12	-
24.)	VIII	1	19	3,6	5,45	-
25.)	IV	1	15,3	4,8	4,40	-
26.)	IV	0	17,5	3,9	?	
27.)	II	0	11,5	6	5,14	-
28.)	II	0	5	13,8	2,20	-
29.)	I	0	9	7,7	8,40	3 IE
30.)	I	0	1	69,3	26,05 allgem. verengtes Becken	1 IE

Klinische Angaben zu den besonders abweichenden Werten:

8.) Letzte Periode: 17. 3.59.
Errechneter Termin: 24.12.59.

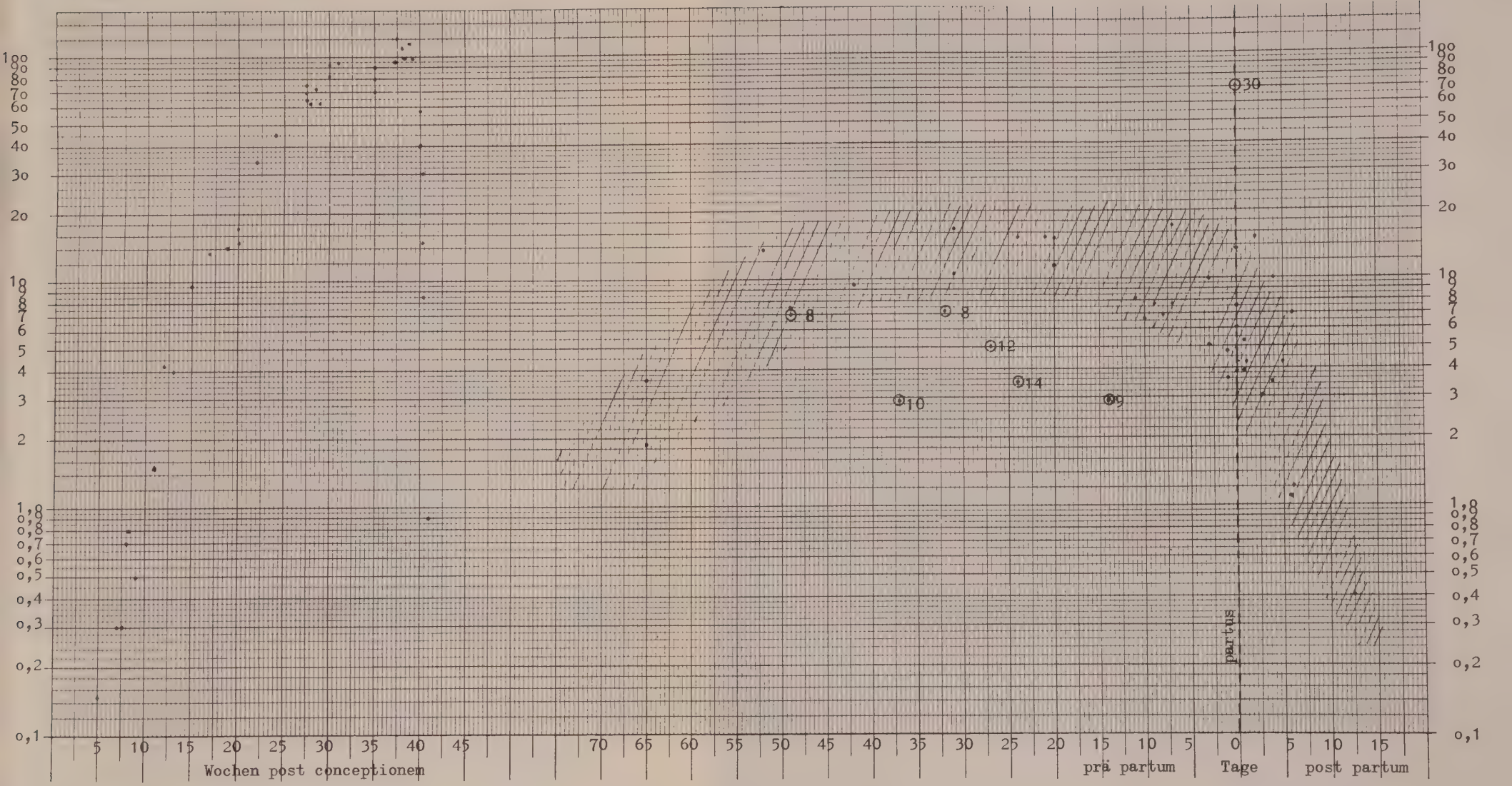
Einleitung: 12.11.59.
Intrauteriner Fruchttod in der 33. Woche Rh - Unverträglichkeit? Oxytocinasebestimmung unmittelbar vor Beginn der Einleitung. Aufzeichnung auch zum Zeitpunkt des wahrscheinl. Absterbens der Frucht (8).

10.) Letzte Periode: 23. 2.58.
Errechneter Termin: 30.11.58.
Spontanpartus: 3.12.58.
Kind: Rudimentäre Fingeranlage.

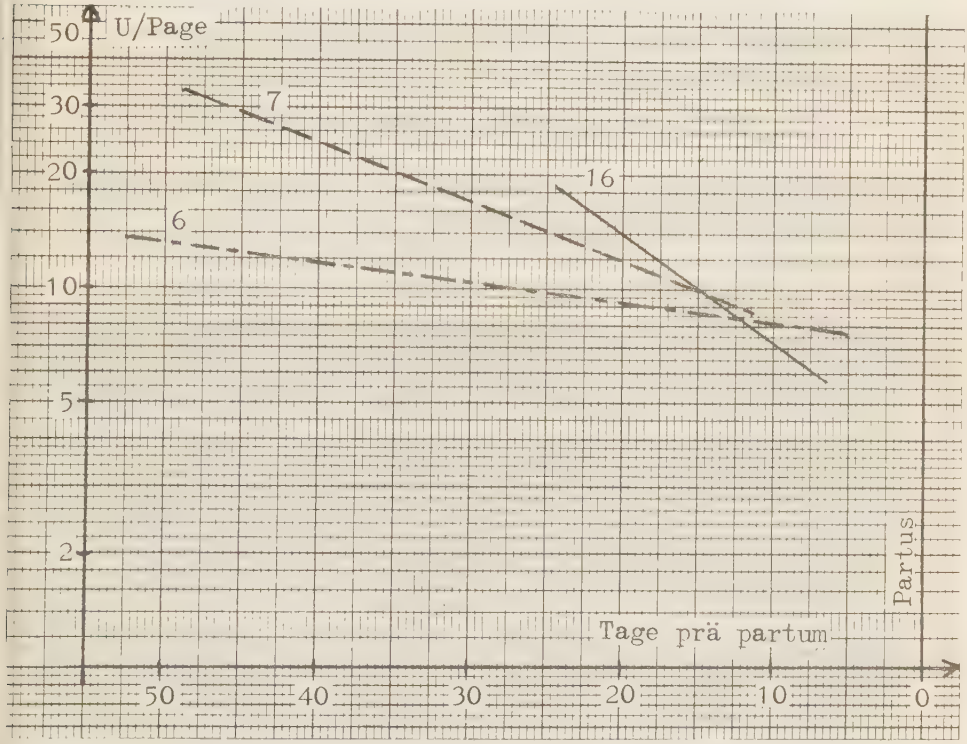
12.) Letzte Periode: 26.12.57.
Errechneter Termin: 2.12.58.
Spontanpartus: 29. 9.58.
Kind: Keine Besonderheiten.

14.) Letzte Periode: 10.12.57.
Errechneter Termin: 17.11.58.
1.Wehen 13.11.58.
Spontanpartus: 23.11.58.
Kind: 4 280 g, 54 cm Übertragung?

Die zum Vergleich angeführte Kurve von P a g e zeigt ungefähr die gleiche Streubreite wie unsere Werte. Die optische Täuschung wird durch die logarithmische Unterteilung der Ordinate hervorgerufen. In Wirklichkeit ist unsere Streubreite mit 15 - 20 % sogar etwas geringer als die von P a g e, die 20 - 25 % beträgt.


100
90
80
70
60
50
40
30
20
18
9
8
7
6
5
4
3
2
1,8
0,9
0,8
0,7
0,6
0,5
0,4
0,3
0,2
0,1
8
8
12
14
10
9
30
Partus
5 10 15 20 25 30 35 40 45 70 65 60 55 50 45 40 35 30 25 20 15 10 5 0 5 10 15
Wochen post conceptionem
prä partum
Tage
post partum

Wie aus Abb. 2 ersichtlich, steigt die Oxytocinasekonzentration mit zunehmendem Alter der Gravidität, erreicht einen Höhepunkt etwa 4 Wochen vor der Geburt, nimmt jedoch entgegen den Angaben anderer Autoren (4, 9, 12, 14) eindeutig v o r der Geburt wieder ab, zumindest bei einem Teil der Fälle. (Abb. 3).



Die Aktivitätsabnahme beträgt:
Tab. 4

		Abnahme in:	
Fall	Tage	U/Page	% des Höchstwertes
6	45	6,1	44
7	38	26,5	76
16	13	8,5	55

Alle Voruntersucher (außer S e m m 14) ermitteln eine erhebliche Streubreite, was auch aus unseren Versuchen hervorgeht. Selbst Werte, die weit außerhalb der Streuung liegen, lassen im Einzelfall keine klinischen Rückschlüsse auf das Alter der Gravidität zu (Nr. 8, 10, 12, 14.).

An Hand der Oxytocinasekonzentration präzise Aussagen über Alter der Schwangerschaft bzw. den voraussichtlichen Geburtstermin zu machen, scheint damit äußerst fraglich.

3. Oxytocinasespiegel im Wochenbett.

Die Untersuchung wurde vorgenommen an 4 Frauen während der Geburt und mehrmals im Wochenbett;
Abb. 4

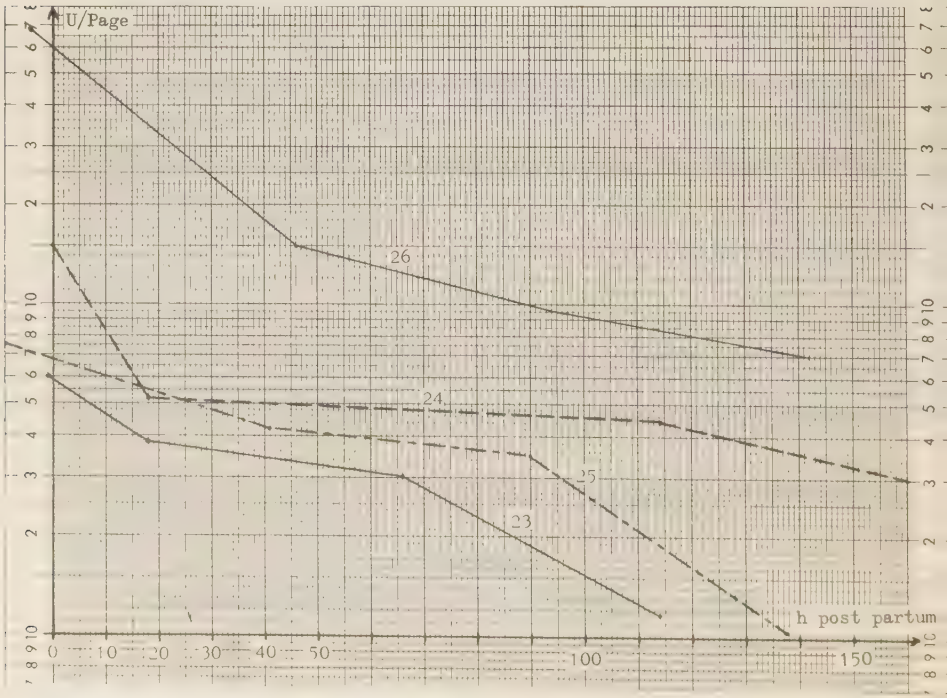


Abb. 4 zeigt, daß die Aktivität der Oxytocinase nach der Geburt rasch abnimmt, und zwar um so rascher, je größer sie ursprünglich war. Ein Zusammenhang zwischen Geburtsdauer und Oxytocinasekonzentration konnte nicht verifiziert werden.

Einzelheiten zu Abb. 4

27.) II Para
Letzte Periode: 6. 5.58.
Errechneter Termin: 13. 2.59.
Spontanpartus: 14. 2.59.
Geburtsdauer: 5 h 14 Min.
Kind: 2 700 g, 49 cm, entspricht 37. Woche.

28.) II Para
Letzte Periode: 13. 4.58.
Errechneter Termin: 20. 1.59.
Spontanpartus: 14. 2.59.
Geburtsdauer: 2 h 20 Min.
Kind: normal.

29.) I Para
Letzte Periode: 28. 4.58.
Errechneter Termin: 5. 2.59.
Spontanpartus: 2. 2.59.
Geburtsdauer: 9 h 2 Min.
Kind: normal.

30.) I Para, allgemein verengtes Becken.
Letzte Periode: 16. 4.58.
Errechneter Termin: 23. 1.59.
Spontanpartus: 2. 2.59.
Geburtsdauer: 26 h 5 Min.
Kind: normal.

Tab. 4

Nr.	Zeit	Halbwertszeit	U/Page
27	30 min. prä partum	11,5 min.	6,0
	18 h post "	17,0 "	3,9
	66 h " "	23,0 "	3,0
	144 h " "	60,0 "	1,2
28	30 min. prä partum	5,0 min.	13,8
	18 h post "	13,0 "	5,3
	114 h " "	16,0 "	4,3
	306 h " "	180,0 "	0,4
29	10 h prä partum	9,0 min.	7,7
	41 h post "	16,5 "	4,2
	90 h " "	20,0 "	3,5
	137 h " "	65,0 "	1,1
30	4 h prä partum	1,0 min.	69,3
	46 h post "	4,5 "	15,4
	94 h " "	7,0 "	9,9
	142 h " "	10,0 "	7,0

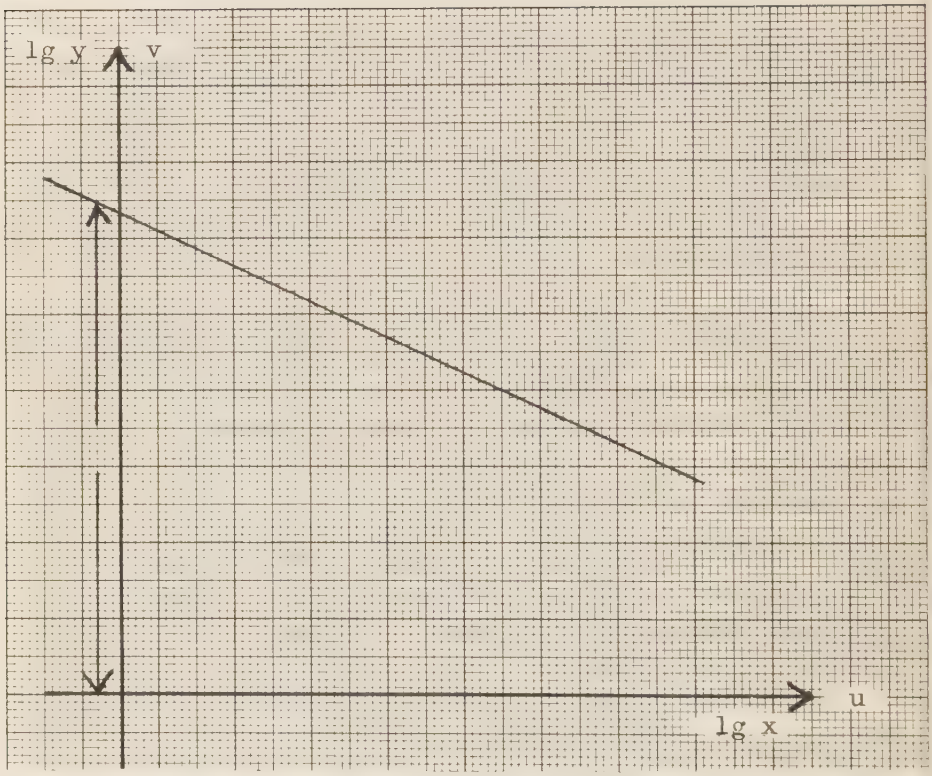
III. Theoretischer Teil.

Das unbefriedigende Ergebnis vorliegender klinischer Untersuchungen steht in keinem Verhältnis zur Fehlerbreit der Methode (∓ 3 %). Da außerdem bei allen Untersuchungen streng auf gleiche äußere Bedingungen geachtet wurde (Inkubation stets eine Stunde nach Abnahme, Verwendung derselben Substrate, konstante Hormonkonzentration usw.), kann die "Fehlerquelle" also nur in individuellen Unterschieden der jeweils untersuchten Plasmen zu finden sein.

Um diese Frage näher zu klären, bemühten wir uns um eine möglichst genaue Erfassung des Aufbauborganges. Wie bereits früher erwähnt, gehorcht die Fermentreaktion den Gesetzen einer Expotentialfunktion: Die nach Inkubation in den Ansätzen verbliebene Oxycotinmenge im doppeltlogarithmischen System gegen die entsprechenden Inkubationszeiten aufgetragen, ergibt eine Gerade. Dieser Geraden entspricht bei numerischen Koordinaten eine Hyperbel. Die Gerade ist im Versuch durch zwei Werte bestimmt und durch einen dritten gesichert. Von der Geraden kann die Hyperbel wie folgt abgeleitet werden (Abb. 5).

Die praktische Bedeutung der Formel ist bis jetzt gering. Für die unten erwähnte planimetrische Auswertung genügt die Punkt-für-Punkt-Übertragung der Geraden vom doppeltlogarithmischen in ein numerisches System. Die Gleichung könnte gute Dienste leisten bei der Analyse großer Reihenversuche mit exakten Ergebnissen (chemische Methode).

Abb. 5



1. Normalgleichung einer Geraden:

   $y = mx + q$

   m = Steigung

   q = Abschnitt auf der y-Achse

2. Ableitung der Hyperbel:

   $v = mu + q'$

   $\lg y = m \lg x + \lg a$

   $\lg y = \lg x^m + \lg a$

   $= \lg ax^m$

   $\lg a = q'$

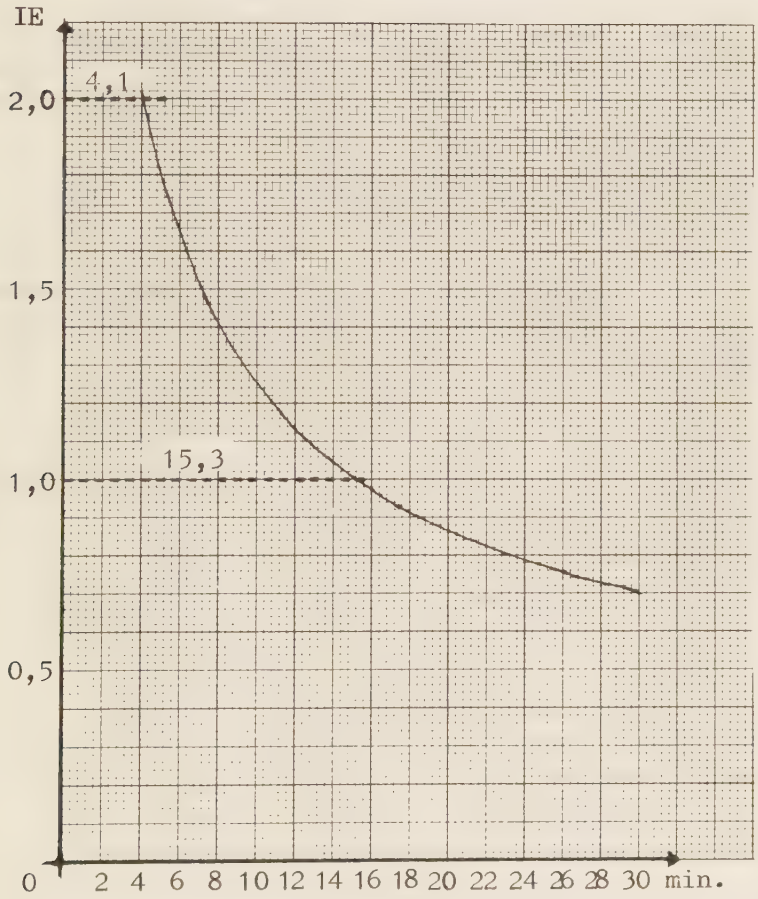
   $a = 10^{q'}$

   $y = ax^m$

Beispiel: Num. 25 Blutabnahme 41 Stunden post partum

Inkubationszeiten:	10'	20'	30'
Resthormonmenge:	1,25 IE	0,87 IE	0,70 IE

Abb. 6



Gleichung: $y = 4{,}276\ x^{-0{,}5325}$

Wertetafel:

x	30	20	15	14	10	7	4
y	0,70	0,87	1,01	1,05	1,25	1,52	2,04

ursprünglich vorhandene Hormonmenge: 2 IE
Abszisse: Inkubationszeit in Minuten
Ordinate: Restliche Hormonmenge in IE
Latenzzeit: 4,1 Minuten Halbwertszeit 15,3 Minuten.

An allen gezeichneten Reaktionsabläufen fällt auf, daß zunächst eine gewisse Latenzzeit zwischen Inkubations- und Reaktionsbeginn verstreicht, dann der Abbau einsetzt, rasch verläuft und schließlich ab einer bestimmten Oxytocinkonzentration nicht mehr weitergeht, d.h. die Kurve nimmt einen asymptotischen Verlauf.
Die ersten zwei Phasen und ein Teil der dritten konnten durch Versuche gesichert werden.

Tab. 5

	Inkubationszeit in Minuten	nach Inkubation vorhandenes Hormon in IE
I.	6	2,00
	17	1,55
	30	1,13
II.	2	2,00
	4	2,00
	8	1,60
III.	3	2,00
	6	1,50
	18	1,17

Die Oxytocinausgangsmenge war jeweils 2 IE.

1. Die Latenzzeit in Beziehung zur Halbwertszeit.

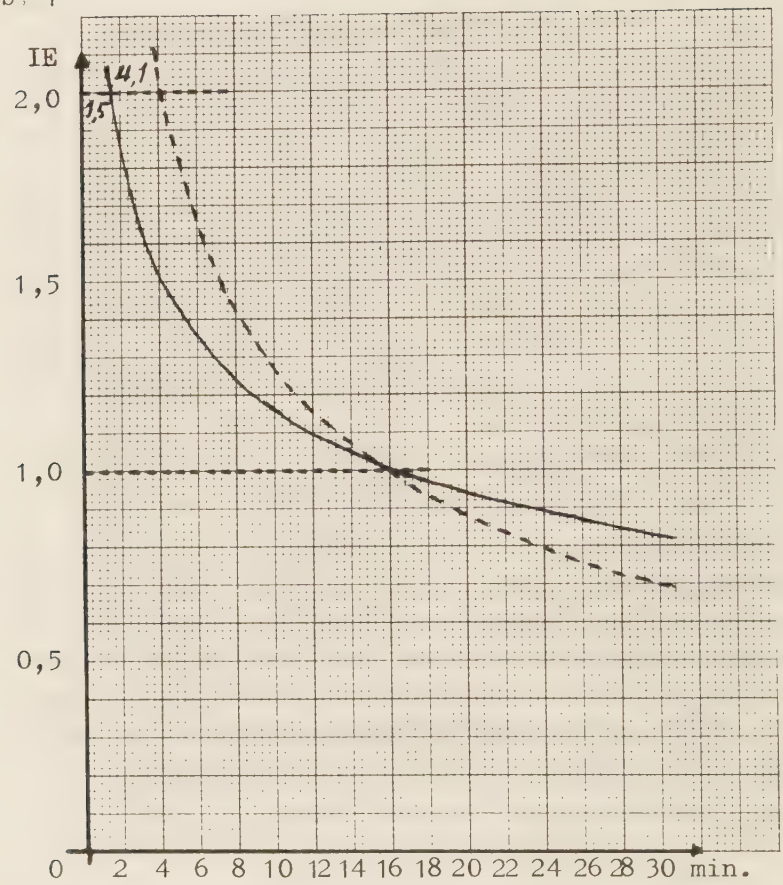
Bei einigen sehr genauen Versuchen wurde aus der Hyperbel die Latenzzeit rechnerisch ermittelt.

Tab. 6

Num.	Tage	Latenzzeit in Minuten	Halbwertszeit in Minuten
1.	125 prä partum	1,4	70,0
6.	52 " "	1,5	5,5
9.	37 " "	1,5	15,5
15.	24 " "	1,6	4,4
16.	21 " "	0,6	3,4
	8 " "	2,4	9,6
6.	7 " "	3,8	9,2
20.	1 " "	1,3	19,4
27.	s u b p a r t u m	6,2	11,0
	1 post partum	9,0	23,0
28.	1 " "	6,4	13,2
29.	2 " "	4,1	15,3

Die Zusammenstellung verdeutlicht, daß vor der Geburt die Latenzzeit im wesentlichen 1 - 2 Minuten beträgt, während und darnach steigt sie rasch an. Die reine Halbwertszeit (Halbwertszeit minus Latenzzeit) nimmt nicht in gleichem Maße zu. Daraus folgt, daß die bisher verwandte Halbwertszeit kein ideales Maß für die Oxytocinabbaukapazität ist.

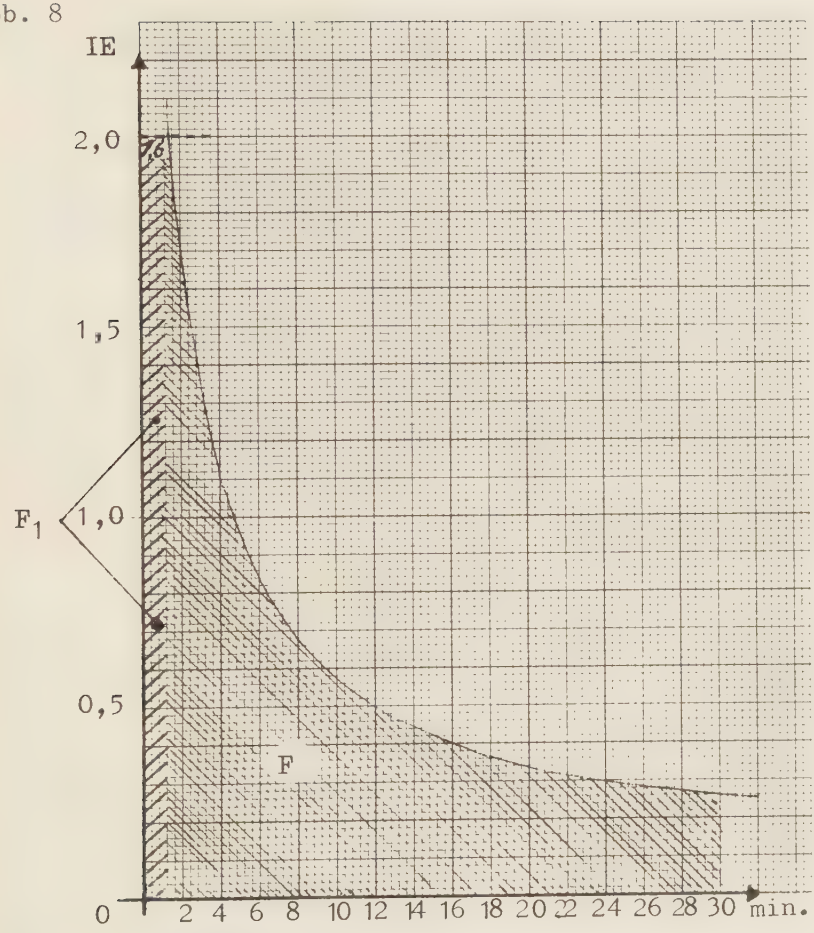
Abb. 7



9. (——) 37 Tage prä partum; Gleichung: $y = 2{,}265\ x^{-0{,}297}$
25. (– – –) 4 h post partum; Gleichung: $y = 4{,}276\ x^{-0{,}5325}$

Genauer wäre wohl das Integral der Hyperbel vom Beginn der Reaktion (Ende der Latenzzeit) bis 30 Minuten zusätzlich des Rechtecks, das durch die Latenzzeit einerseits und die Oxytocinausgangsmenge andererseits bestimmt ist. (Abb. 8).

Abb. 8



$$y = 2{,}786\ x^{-0{,}7}$$

$$F = \int_{1{,}6}^{30} 2{,}786\ x^{-0{,}7}\ dx = 2{,}786\ \frac{x^{0{,}3}}{0{,}3}\Bigg|_{1{,}6}^{30}$$

$$= \frac{2{,}786}{0{,}3}\sqrt[10]{x^3} = \frac{27{,}86}{3}\left(\sqrt[10]{30^3} - \sqrt[10]{1{,}6^3}\right)$$

$$F = 14{,}08$$

$$F_1 = 1{,}6 \cdot 2 = 3{,}2$$

$$F + F_1 = 17{,}28\ Bi$$

Die Nachteile dieses Maßstabes liegen auf der Hand:
1. bedeutet er eine weitere Komplizierung der an sich schon zeitraubenden Methode, die damit als klinisch verwertbare Methode ausfällt;
2. können nur sehr genaue Versuche ausgewertet werden.

Praktische Bedeutung käme dieser Rechenmethodik zu bei der Auswertung chemischer Versuchsresultate (Bestimmung der Fläche mit Hilfe eines Planimeters).

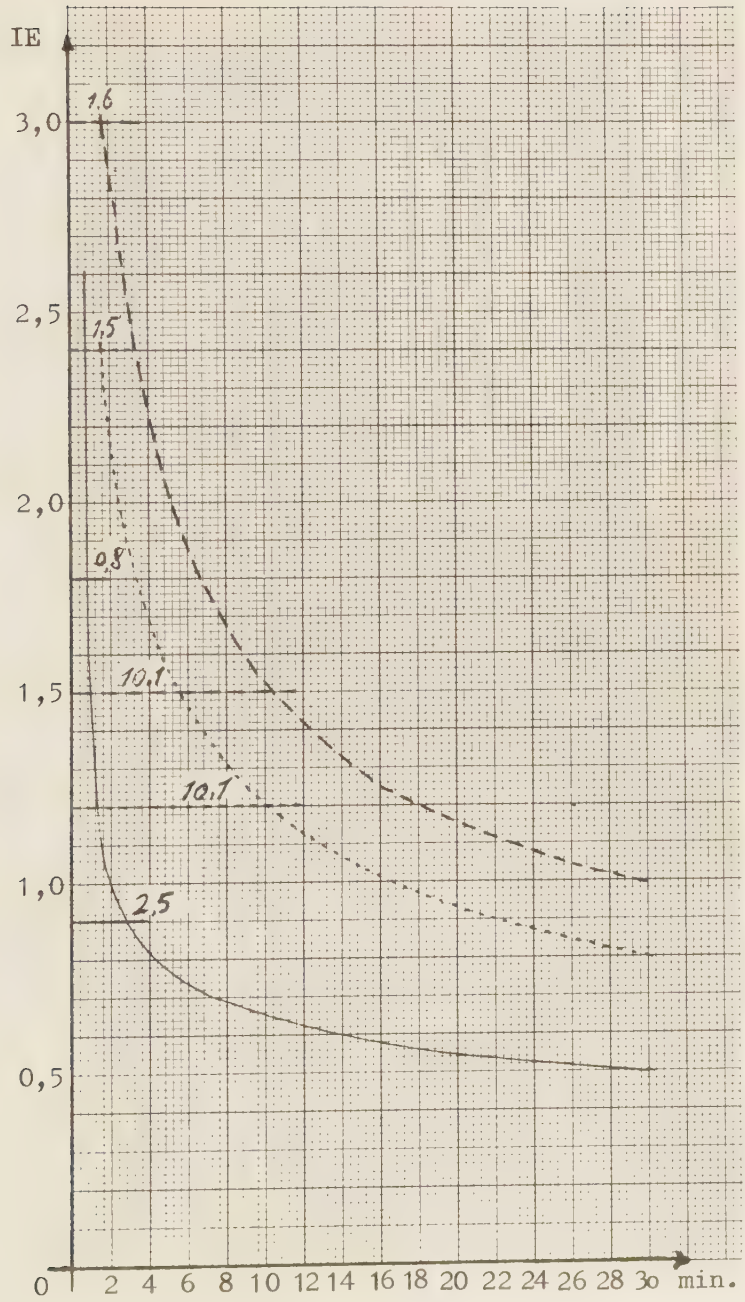
2. Oxytocinabbau in Funktion zur Substratmenge

In einer Versuchsreihe mit ein und demselben Serum prüfte G ö b e l s m a n n (6) die Änderung des Reaktionsablaufs in Abhängigkeit von der Oxytocinausgangsmenge. Die Umrechnung und Übertragung der Werte in ein numerisches Koordinatensystem ergibt Abb. 9.

Inkubierte Hormonmenge: 3 IE (———)
2,4 IE (-------)
1,8 IE (———)

1. Die Latenzzeit nimmt mit steigender Oxytocinausgangsmenge zu;
2. dasselbe gilt für die Halbwertszeit.
3. Die Reaktionsgeschwindigkeit ist bei niedriger Hormonausgangsmenge zunächst wesentlich schneller als bei höheren Konzentrationen. Die Reaktionskurve nimmt bei niederer Hormonausgangsmenge jedoch rasch einen asymptotischen Verlauf, das heißt, daß der Abbau nicht so vollständig ist wie bei größerer Oxytocinausgangskonzentration. Reaktionsbeginn und -ablauf sind abhängig vom quantitativen Verhältnis Hormon : Ferment.

Abb. 9


IE
3,0
2,5
2,0
1,5
1,0
0,5
0
1,6
1,5
0,8
10,1
10,1
2,5
2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30 min.

Diesen Befund konnten wir bestätigen durch die Untersuchung des Plasmas einer Frau mit Chorionepitheliom nach Blasenmole. Status nach Radikaloperation - Lungenmetastasen!
Alle Ansätze wurden 1 Stunde nach Abnahme 5 Stunden inkubiert.

1. Ansatz: 2,0 IE OTS + 0,50 ml Plasma kein Abbau
2. Ansatz: 1,0 IE OTS + 0,50 ml Plasma kein Abbau
3. Ansatz: 0,7 IE OTS + 0,50 ml Plasma 18,6 % Abbau

Zum Vergleich seien die Ergebnisse von K a n a z a w a (9) angeführt. Er findet bei 7 Frauen mit Chorionepitheliom keine Oxytocinase, ebenso bei einer Frau mit Blasenmole und bei einer Frau mit Chorionepitheliom nach Blasenmole. Bei zwei Frauen mit Chorionepitheliom nach Blasenmole stellt er eine geringfügige Oxytocinaseaktivität fest. Allerdings benützt er Standardansätze ohne Plasmazusatz. Der dadurch entstehende Fehler dürfte nicht gering sein. (6).

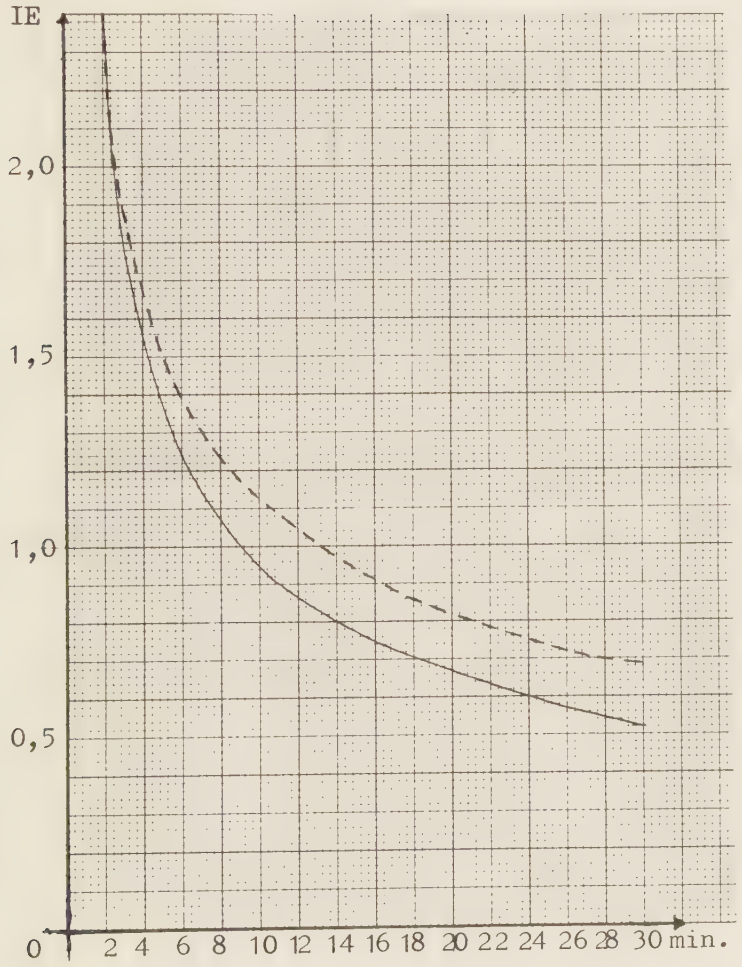
3. Pharmakologischer Vergleich Syntocinom - Valyloxytocin.

Wie bedeutungsvoll die genaue Analyse der Reaktion mit der Reaktionskurve sein kann, zeigt die vergleichende Untersuchung Syntocinon - Valyloxytocin.

Von S a m e l i (13) wurde mit Hilfe der postpartalen äußeren Tokographie nachgewiesen, daß Valyloxytocin, ein synthetischer Stoff, der sich vom natürlichen Oxytocin in einem einzigen Aminosäurerest unterscheidet, am postpartalen menschlichen Uterus, d.h. in vivo, 4,7 mal, am isolierten menschlichen Uterus, d.h. in vitro, hingegen nur 1,75 mal wirksamer ist als natürliches Oxytocin. Es wurde in diesem Zusammenhang die Frage aufgeworfen, ob die stärkere Wirksamkeit in vivo auf einer langsameren Inaktivierung durch die Serumoxytocinase beruhen könnte. Diese Frage suchten wir zu klären. Wir testeten Syntocinon und Valylocytocin mit Plasma einer graviden Frau in der üblichen Weise aus.

Abb. 10

(———) Syntocinon (– – –) Valylocytocin



Die Latenzzeit ist dieselbe; eine deutliche Differenz läßt sich erst in der dritten, der asymptotischen Phase feststellen. Diese Differenz mag auf den ersten Blick nicht ausreichend erscheinen, die 4,7 mal stärkere Wirkung des VTO in vivo zu erklären. Es ist jedoch zu bedenken, daß unsere

In-vitro-Verhältnisse weit davon entfernt sind, physiologisch zu sein. In vivo ist das quantitative Verhältnis Hormon : Ferment zugunsten des Ferments verschoben. Nach den oben geschilderten Versuchsergebnissen von G ö b e l s m a n n liegt die Vermutung nahe, daß somit dem asymptotischen Teil der Reaktion die größere Bedeutung zukommt. Außerdem kann einer anhaltenden Steigerung der Wehentätigkeit in bezug auf Frequenz und Stärke, die ja bekanntlich schon mit sehr geringen Mengen Oxytocin hervorgerufen werden kann (1-3IE/ca 5 l), wohl kaum eine nur Bruchteile von Minuten dauernde Erhöhung in der Oxytocinkonzentration zu Grunde liegen; viel wahrscheinlicher ist, daß durch den asymptotischen Verlauf der Oxytocininaktivierung über längere Zeit ein erhöhter Oxytocinspiegel erhalten bleibt.

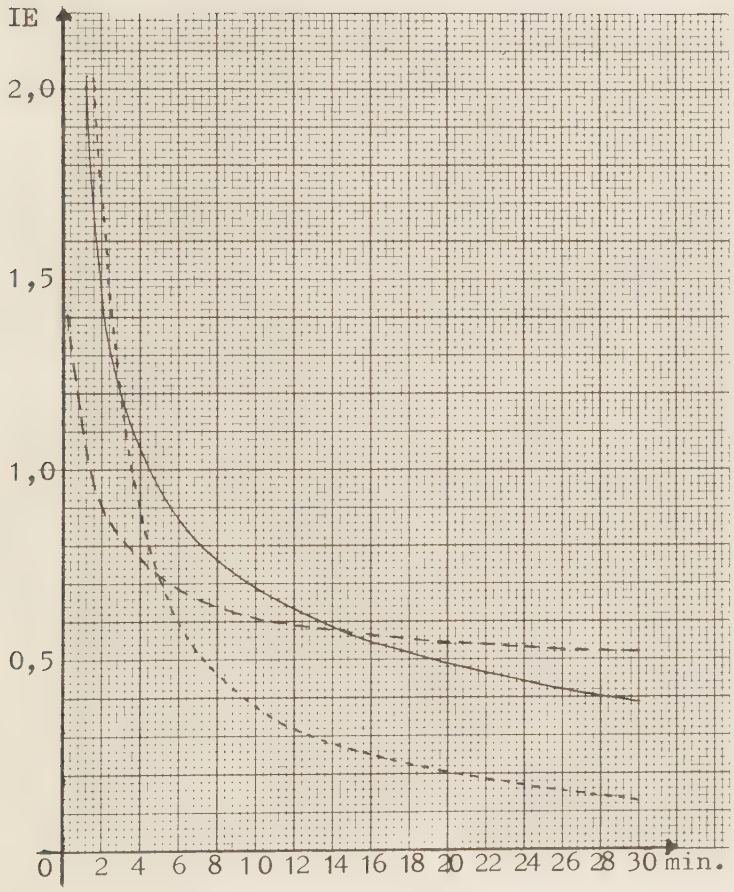
4. Änderung des Oxytocinabbaus nach verschiedenen Präinkubationszeiten.

Der Vergleich von Abb. 9 mit Abb. 11 legt den Schluß nahe, daß sich das quantitative Verhältnis Ferment : Hormon mit steigender Präinkubationsdauer zunächst zugunsten des Hormons ändert.* Auch G ö b e l s m a n n (6) fand bei einem Teil der von ihm untersuchten Fälle nach 3,5 Stunden eine größere Aktivität als nach 1 Stunde. Er diskutiert an dieser Stelle die Existenz von Inhibitoren der Oxytocinase. Eine Klärung dieser Frage ist beim jetzigen Stand der Dinge noch nicht möglich. Zu erörtern ist hier noch das Problem der Präinkubation. Am genauesten wäre sicher eine Bestimmung unmittelbar nach Abnahme. Aus technischen Erwägungen behielten wir eine Präinkubation von 1 Stunde bei; kleine zeitliche Verschiebungen können so besser ausgeglichen werden.

---

*Dieser Prozeß scheint reversibel zu sein (s. Abbau nach 3,5 Stunden

Abb. 11



(- - - -) Inkubation unmittelbar nach Abnahme
(———) Inkubation 1 Stunde nach Abnahme
(·····) Inkubation 3,5 Stunden nach Abnahme

IV. Diskussion

Das Ergebnis unserer klinischen Untersuchungen - Anstieg der Oxytocinase bis zur 36. Woche, Abfall vor der Geburt und Rückkehr zur Norm im Wochenbett - bestätigt, soweit es den Anstieg betrifft, die Resultate von Page (12) u.a. Abfall vor der Geburt beobachteten außer uns Müller-Hartburg, Nesvadba und Turpy bei einem Teil der Fälle (11) und Dicker und Tyler (3), letztere allerdings schon von der 30. Woche an. Zwar arbeiteten Dicker und Tyler mit verdünntem Plasma, doch fanden wir auch mit verdünntem Plasma in einigen Stichversuchen unmittelbar vor und während der Geburt eine deutliche antioxytocische Aktivität. In einer neuerdings von Dicker und Whyley veröffentlichten Arbeit (4) werden diese früheren Feststellungen von Dicker und Tyler insoweit revidiert, als in Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen nunmehr ein Anstieg der Oxytocinaseaktivität bis zur 36. Woche gefunden wurde. Nach Dicker und Whyley bleibt diese allerdings bis zur Geburt auf gleicher Höhe. D. und W. bestimmten jedoch nur Einzelwerte, d.h. die Frauen wurden nicht mehrmals kontrolliert. Bei der großen Streuung besonders gegen Ende der Schwangerschaft läßt sich aber ein Abfall der Oxytocinaseaktivität nur auf Grund mehrmaliger Untersuchungen derselben Schwangeren exakt nachweisen. Kurz erwähnt sei hier noch die Arbeit von Kanazawa (9), der einige Frauen regelmäßig untersuchte (er findet keinen Abfall der Oxytocinase vor der Geburt). Seinen Ergebnissen dürfte aber ein relativ großer und durch seine Methode begründeter Fehler anhaften. K. arbeitet, wie bereits erwähnt, nicht mit Plasma - Plasma, sondern mit Plasma - Ringerlösung.

Übereinstimmend mit allen Autoren, mit Ausnahme von Semm (14), finden wir auch eine erhebliche Streuung der Werte, die es unmöglich macht, im Einzelfall klinische Rückschlüsse bezüglich Alter und Intaktheit der Gravidität zu ziehen.

T u p p y und N e s v a d b a (17) entwickelten 1957 eine Methode zur chemischen Bestimmung der Oxytocinase des Schwangerenserums. Als Substrat verwandten sie l-cystin-di-ß-naphtyl-amid, das ebenso wie das Oxytocin durch einen N'terminalen Halbcystinrest ausgezeichnet ist. In einer späteren Arbeit bestimmte M ü l l e r - H a r t b u r g mit T u p p y und N e s v a d b a (11) den Oxytocinasespiegel im Schwangerenserum. Sie finden einen kontinuierlichen Anstieg bis zur Geburt. In 3 von 23 Fällen stellten sie im Verlauf des 10. Lunarmonats ein Absinken des Oxytocinasespiegels fest, dem kein Wiederanstieg folgte. Aber auch in dieser Arbeit konnten sie nicht beweisen, daß nur die Oxytocinase, nicht aber noch unspezifische Aminopeptidasen bei dieser Methode erfaßt werden. Die Autoren zitieren zwar einen von S t o k l a s k a (16) geführten Nachweis, nach dem in einem aus Retroplazentarserum durch eine mehrstufige Reinigungsprozedur gewonnenes Präparat die l-cystin-di-ß-naphtylamid-spaltende Aktivität und die Oxytocinaseaktivität etwa 1 500 fach angereichert vorlag.

Der Schluß, daß somit die l-cystin-di-ß-naphtylamid-spaltende Aktivität und die Oxytocinaseaktivität identisch seien, scheint uns nicht zwingend. Beides sind Aminopeptidasen, beide werden bei einem derartigen Prozeß in der gleichen Weise eingeengt. Die l-cystin-di-ß-naphtylamid-spaltende Aktivität wurde von M.-H. bei Männern und gesunden Nichtschwangeren mit 0,2 gemessen (Höchstwerte in der Schwangerschaft 8,0, Durchschnittswerte 5,6). Mißt man jedoch die Oxytocinaseaktivität an ihrem spezifischen biologischen Substrat, dem Oxytocin, so findet man bei Männern und gesunden Nichtschwangeren keine Aktivität. Es scheint uns infolgedessen durchaus möglich, daß die Werte von M.-H. nicht nur die spezifische Oxytocinase, sondern auch andere Aminopeptidasen erfassen.

Wie bereits erwähnt, ist der Abbau des Oxytocins durch die Oxytocinase vom Verhältnis Ferment : Hormon abhängig. Unsere Untersuchungen bewegten sich in der Größenordnung

4 IE/ml Plasma. Nach neueren Untersuchungen (7) kann mit geringen Oxytocinmengen (einmalige i.V. Gabe von 2 bzw. 3 IE; i.V. Dauertropf: 1,2,4,8,16 mIE/min.) während der ganzen Schwangerschaft eine deutliche Zunahme der Uterusaktivität erreicht werden. Bezieht man diese Mengen auf ca. 5 000 ml Plasma, so wird die Differenz deutlich, die zwischen unseren Untersuchungen und dem physiologischen Bereich liegt. Aus der allgemeinen Fermentchemie ist bekannt, daß bei großen Konzentrationsverschiebungen Analogieschlüsse in bezug auf den Reaktionsablauf unmöglich werden. Genau so unmöglich scheint es uns, die Invitro-Ergebnisse auf Invivo-Verhältnisse zu übertragen. Als Beweis seien hier noch die Untersuchungen von Y. S i c a - B l a n c o und G o n z a l e s - P a n i z z a (15) angeführt, die eine mit zunehmendem Alter der Gravidität steigende Ansprechbarkeit des Uterus auf Oxytocin feststellen* (übrigens bei gleichzeitig ansteigender Oxytocinase!). Der Oxytocinase kann also primär kaum die Aufgabe der Ruhigstellung des graviden Uterus zufallen. Sicher ist sie nur ein Teil in einem komplizierten biologischen System. Möglich wäre, daß die von uns als Oxytocinase gemessene Größe eine Resultante von Oxytocin und Oxytocinasespiegel ist, die sich wechselseitig beeinflussen. D.h. die Höhe des Oxytocinasespiegels wird u.a. von der Höhe des Oxytocinspiegels bestimmt. Außer der Inaktivierung durch die Oxytocinase spielen sicher auch andere Mechanismen, wie Ausscheidung durch die Nieren und Kopplung an Bluteiweißkörper, eine Rolle.

Dem gegenüber steht die Wehenbereitschaft des Uterus, die von den hormonellen Verhältnissen, vom physiologischen

---

*Mittels einer Oxytocindauerinfusion wird eine Steigerung der Uterusaktivität erzielt. Nach Absetzen der Infusion kehrt der Uterus langsam in seine Ausgangslage zurück. Die Zeit vom Absetzen der Infusion bis zur Rückkehr zur Ausgangslage wird als Maß für die Ansprechbarkeit benutzt.

Alter der Plazenta, von der Blutionenkonzentration u.a.m. bestimmt sein mag.

Als Arbeitshypothese wäre nun folgendes denkbar: Trifft das von der Hypophyse möglicherweise in Schüben ausgeschüttete Oxytocin in überschwelliger Konzentration auf einen wehenbreiten Uterus, so antwortet dieser mit einer Wehe. Die oben erwähnten Mechanismen verhindern eine Summation des Oxytocins und damit einen Wehensturm bzw. tetanus uteri.

Eine Oxytocingabe i.V. oder ein Oxycotindauertropf am Ende der Schwangerschaft erzeugen im Erfolgsfall eine überschwellige Oxytocinkonzentration im Blut. Da die Oxytocinase auf einen geringeren Oxytocinspiegel eingestellt ist, kommt die Geburt in Gang.

Die Klärung der hier angeschnittenen Probleme, eventuell die Bestätigung dieser Hypothese, muß weiteren fermentchemischen bzw. wehenphysiologischen Untersuchungen überlassen bleiben. Der biologische Test ist viel zu grob, um die physiologischen Nuancen zu erfassen.

V. Zusammenfassung

1. Die Untersuchung von 30 Schwangeren ergab ein Ansteigen des Oxytocinasespiegels bis ca. 4 Wochen vor der Geburt. Bei einem Teil der Frauen konnte eindeutig nachgewiesen werden, daß die antioxytocinsche Aktivität bereits v o r der Geburt abnimmt.
2. 4 Frauen wurden während der Geburt und mehrmals im Wochenbett kontrolliert. Die Aktivität nimmt zuerst rasch, dann langsamer ab. 15 Tage post partum konnte noch geringfügige Aktivität nachgewiesen werden.
3. Um die Reaktion genauer zu definieren, wurde von der Geraden im doppeltlogarithmischen System die Hyperbel $y = ax^m$ bei numerischen Koordinaten abgeleitet.
4. Der Begriff Latenzzeit wird als die Zeit festgelegt, die vom Beginn der Inkubation bis zum Beginn der Reaktion verstreicht.
5. An Stelle der Halbwertszeit bzw. der U/Page, die zu ungenau erscheint, wird das Integral vom Beginn der Reaktion bis 30 min. zusätzlich dem Rechteck Latenzzeit x ursprünglich vorhandene Hormonmenge vorgeschlagen.
6. Das Plasma einer Frau mit Chorionepitheliom nach Blasenmole wurde untersucht. Der Ansatz mit 0,7 IE zeigt nach 5 stündiger Inkubation einen Hormonverlust von 18,6 %.
7. Der pharmakologische Vergleich Syntocinon-Valyloxtocin ergab: Beide Reaktionen beginnen gleichzeitig, die Valyloxycotinkurve wird rascher asymptotisch.

VI. Literaturverzeichnis

1. Beller, F.K. und Göbelsmann, U.	Acta endocrin. (Kbh.) 31, 467 (1959)
2. Beller, F.K. und Schniz, H.	Geburtshilfe und Frauenheilkunde 20. Jahrg., Heft 6 (1960)
3. Dicker, S.E. und Tyler, C.	J. Obstetr. Gynac. 63, 690 (1956)
4. Dicker, S.E. und Whyley, G.A.	J. Obstetr. Gynac. Brit. Empire 4, 605 (1959)
5. Fekete, K. von	Endokrinol. 10, 16 (1932)
6. Göbelsmann, U.	Inauguraldissertation, Tübingen 1960
7. Hoff, F. und Bayer, R.	Zeitschrift für Geburtsh. und Hyn. 148. Bd., 3. Heft 233 (1957)
8. Holton, P.	Brit. J. Pharmacol. 3, 328 (1948)
9. Kanazawa, T.	Journal of the Japanese Obstetr. and Gynec. Soc. Vol.I, No 1, Japan (1954)
10. Knörr, K. und Probst V.	Zentralblatt für Gynäkologie 81. Jahrg., Heft 44 (1959)
11. Müller-Hartburg W., Nesvadba, H., Tuppy, H.	Archiv für Gynäkologie, Bd. 191, S. 442 (1959)
12. Page, E.W.	Amer. J. Obstetr. 52, 1014 (1946)
13. Sameli, K.	Oberrh. Ges. Gyn. Geb. (Mai 1959)

14. Semm, K. — Arch. exper. Path. und Pharmakol. 220, 477 (1953)

15. Sica-Blanco, G. und Gonzalez-Panizza, V.H. — Segundo Congreso Uruguayo Ginec. Tomo II., 314 (1957)

16. Stoklaska, E. — noch nicht veröffentlicht

17. Tuppy, H. und Nesvadba, H. — Mh. Chem. 88, 977 (1957)

18. Werle, E., und Hevelke, A. — Biochem. Zeitschr. 309/270 (1941)

19. Werle, E. und Semm, K. — Klin. Wochenschr. 29, 544 (1951)

L e b e n s l a u f

Am 21. Mai 1935 wurde ich in Stuttgart als Tochter des damaligen Studienassessors Gotthilf Schniz und seiner Ehefrau Elisabeth geb. Zweidinger geboren.

In Stuttgart besuchte ich die Volksschule, bis die Kriegsverhältnisse meine Eltern zwangen, nach Berlichingen a.d. Jagst zu ziehen. Da in den ersten Nachkriegsjahren nicht die Möglichkeit bestand, von B. aus eine höhere Schule zu besuchen, durchlief ich die dortige Volksschule bis zur 8. Klasse. 1949 übersiedelten meine Eltern nach Heilbronn. Hier trat ich in die Höhere Handelsschule ein. Nach deren Abschluß bestand ich die Aufnahmeprüfung zur 7. Klasse der dortigen Wirtschaftsoberschule. An dieser Schule legte ich 1955 das Wirtschaftsabitur ab.

Im Sommersemester 1955 begann ich an der Universität Tübingen mit dem Studium der Medizin. Im März 1956 legte ich das Kleine Latinum ab. Im Sommer 1957 bestand ich in Tübingen das Physikum. Das folgende Wintersemester verbrachte ich an der Universität München. Nach Tübingen zurückgekehrt, arbeitete ich während des 7., 8. und 9. Semesters an meiner Doktorarbeit in der Universitätsfrauenklinik. Das Thema dieser Arbeit hatte mir Prof. Beller überlassen. Das medizinische Staatsexamen bestand ich im Sommer 1961.

Im Frühjahr 1960 schloß ich mit dem Gerichtsreferendar Wilfried Epple die Ehe. Mein Mann und ich lebten zunächst in Weinsberg Kr. Heilbronn. Nach meinem Staatsexamen siedelten wir mit unserem Sohne Andreas nach Heilbronn über. Seit August 1961 bin ich an den dortigen Krankenanstalten als Medizinalassistentin tätig.